



TITLE:

実験的肝硬変に於ける肝の再生に就いて

AUTHOR(S):

後藤, 明彦

CITATION:

後藤, 明彦. 実験的肝硬変に於ける肝の再生に就いて. 日本外科宝函
1960, 29(6): 1598-1622

ISSUE DATE:

1960-11-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/207176>

RIGHT:

実験的肝硬変に於ける肝の再生に就いて

岐阜県立医科大学第1外科学教室（指導 鬼束惇哉教授）

後 藤 明 彦

〔原稿受付 昭和35年8月31日〕

REGENERATION OF THE EXPERIMENTAL CIRRHOTIC
LIVER IN RATS

by

AKIHIKO GOTO

From the First Department of Surgery, Gifu Prefectural Medical School
(Director : Prof. Dr. ATSUYA ONITSUKA)

It has been suggested that the regenerative ability of the liver cells found in the remaining liver after partial resection could be applied to the management of liver cirrhosis. Supposing that the regeneration is based upon an increase in the portal inflow into the remaining liver lobe after the partial hepatectomy, the interruption of the hepatic inflow by ligation of a branch of the portal vein is also expected to create the same result of the remaining liver lobe as hepatectomy.

Using 55 normal albino rats and 68 albino rats with the experimental cirrhotic liver induced by carbon tetrachloride injections, the regenerative changes of the liver were investigated by ligation of the portal vein or bile duct branch supplied or drained for 63 % of the entire liver respectively, or by 31 or 63 % partial hepatectomy.

In the control group four months after completion of carbon tetrachloride injections into the normal rats, histologic examination showed partly improvement on cirrhotic changes, but largely advance of the changes with the deaths of some animals.

The liver lobe, which portal system (corresponding to 63 % of the entire liver) was ligated, showed a significant atrophy on both normal and cirrhotic livers, and the remaining lobe showed a compensatory hypertrophy. The atrophy of the ligated lobe began at the hepatic hilum. In the majority of rats with the cirrhotic liver, the hypertrophy of the remaining lobe was caused by proliferation of regenerated hepatic cells, and the cirrhotic features prior to the ligation of the portal vein branch were significantly improved, with decrease of connective tissues.

The ligation of a branch of the hepatic duct caused no jaundice, and showed neither atrophy nor hypertrophy in the ligated or remaining lobe respectively four months following the ligation. Histologic examination revealed the improved area intermingled with advanced area of the cirrhotic features in the rats with cirrhotic liver. Proliferation of the intralobular hepatic ducts was generally marked, especially

in the ligated hepatic lobe, alkaline phosphatase being abundant in its area.

One month following 31 % partial hepatectomy in the rats with normal or cirrhotic livers, the weight of the remaining livers was restored to the preoperative level. In the cirrhotic liver group, regeneration of the liver cells was significantly active, and proliferation of the connective tissues induced by carbon tetrachloride injections decreased 2 to 3 months after the partial hepatectomy, except for most advanced cirrhosis.

Two weeks to one month following the 63 % partial hepatectomy, the weight of the remaining liver was restored to the preoperative level. Several rats with highly advanced cirrhosis did not survive surgery. The survived rats showed an improvement of the histologic findings of the liver, and much more marked regeneration than those of 31 % partial hepatectomy 4 months following operation.

Histochemically, in all groups of this series, some fatty infiltration was found in the area with proliferation of connective tissues. Glycogen and nucleic acid content were found abundantly in the regenerated area. Alkaline phosphatase showed a high reaction with advance of the pathologic findings.

In brief, it was found in rats that hepatectomy created a strong stimulation to liver regeneration, which has been reported by several authors, and that a ligation of the portal branch was also expected to show the same effect as hepatectomy.

緒 言

肝硬変症の病理は、種々の病因による肝組織の障害と、これに続く修復機転とに要約され、肝硬変症の治療の根本問題は肝細胞の再生力の増加を計る事とそれを妨げる間質結合組織増加の抑制とにある。

肝切除後の残存肝に起る肝細胞の強い再生は古くより知られ、肝硬変症の治療にこの再生力が注目されていた。再生を促す因子に就いては、色々のべられているが、これが肝の部分切除によつて起る残存肝への門脈血流の重点的投入にあるものとするならば、門脈枝結紮により肝流入量の大部分を遮断すれば、残余の肝葉に同じ結果を期待し得る。

又古くから輪胆管の結紮によつても同様な肝再生が起ると言われている。

私はラッテに四塩化炭素を与えて高度の肝硬変を作り、これに肝への門脈血流入量を変化させるとおぼしき諸操作を加えて、肝硬変像の変化を組織学的に追求した。

第1章 実験材料及び方法

体重150~200gのWister系正常雄ラッテ55匹とそれに実験的肝硬変を作つたもの68匹とを用いた。何れも

食餌は固型飼料 MF (オリエンタル酵母工業製) でその組成は水分7.0%, 粗蛋白質24.78%, 粗脂肪 5.63%, 炭水化物51.36%, 粗灰分5.66%, Ca 0.924%, P 0.833%, Mg 0.354%, Na 0.273%, K 0.478%, S 0.052%, Fe 0.073%, SiO₂ 0.169%である。

実験的肝硬変ラッテは10%四塩化炭素オリーブ油を体重100gにつき1.0ccの割合で、週2~3回、3~4ヵ月にわたり総計30回背部筋肉内に注射して作つた。四塩化炭素投与を始めてから約4ヵ月後に開腹した38匹のラッテでは肉眼的には、肝臓は全例暗赤色乃至黄褐色で、硬く、表面に中等度乃至は高度の肉冠様の粗大顆粒を認める。肝葉相互の癒着は少ない。門脈は拡張し若干蛇行する。

腹水は68匹中3匹 (No.8, 29, 48) に少量認める。

組織学的には肝の小葉構造 (図1, 2) は乱れ、濁濁腫脹し、空泡変性、脂肪変性、壊死を認め、核の大小不同が著明であるが、鬱血は軽度である。Glisson 鞘は肥厚し、これに細胞浸潤、軽度の胆管増殖を伴つていた。小葉内結合組織の増加は若干の個体差が認められ、肝葉の一部にのみ偽小葉形成を認めるものより、全肝葉のすべてに高度著明に形成せるものまでがあつた。グリコゲン (以下Glyと略す) (図3) は強く沈着する小葉と消失せる小葉とが混在し、アルカリ・フォ

スファターゼ（図4）は小葉相互間には殆んど差異を認められず、また小葉の中心部も周辺部も共に強陽性であり、核膜は軽度陽性であった。

かかる正常及び実験的肝硬変ラッテを夫々次の4群に分けて処置をした。

I 開腹対照群

本研究におけるラッテの肝葉の呼称(図5)は血流、胆汁流、及び他の実験動物のそれとも対比して、左外側の肝葉を第1葉、左内側葉と右内側葉とを併せて第2葉、右外側葉を第3葉、右下葉を第4葉、尾状葉を第5葉及び第6葉とした。

四塩化炭素投与完了の1ヵ月後に他群は開腹するので、本群はその対照として10%ウレタンによる腹腔内麻酔の下に、上腹部正中線で開腹し、肝の第6葉を結紮、切除し、組織標本作成に供した。ペニシリンを体重100gにつき5000単位腹腔内に注入し、腹壁を2層に縫合閉鎖した。本群にはこれ以上の処置を加えない。

肝の各葉重量の全肝重量に対する百分率を正常ラッテ30匹について計測するとその体重に差違があつても大体一定し（表1）、第6葉のその30匹平均値は5.4%である。

II 門脈枝結紮群

門脈枝結紮群は前群と同様に開腹し、肝の第1及び第2葉への門脈枝をできるだけ肝門近接部で、輸胆管、肝動脈と分離してから結紮した。その際、前群と同様に第6葉を結紮、切除した。

肝葉の全肝に対する重量百分率は前掲(表1)の如くおよそ一定し、この群で門脈血流を遮断される第1葉と第2葉とを併せたものは63%にあたる。

III 輸胆管枝結紮群

前群と同様に開腹し、肝の第1及び第2葉から出た輸胆管だけを結紮し、一部のラッテでは之を切断した。この際に第6葉を切除する事は前群と同様である。

表 1

番号	体重 g	肝重量 g	肝体 重比	各 肝 葉 重 量						各葉重量の全肝重量に対する%					
				1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
160	100	6.5	6.5	2.2	1.8	1.2	0.7	0.3	0.3	33.8	27.8	18.5	10.7	4.6	4.6
161	130	6.9	5.3	2.0	2.4	1.2	0.6	0.3	0.4	29.0	34.8	17.4	8.7	4.3	5.8
162	130	6.1	4.7	1.7	2.0	1.0	0.5	0.5	0.4	28.0	32.8	16.4	8.2	8.2	6.5
163	130	5.0	3.8	1.5	1.6	0.8	0.5	0.3	0.3	30.0	32.0	16.0	10.0	6.0	6.0
164	130	5.3	4.1	1.6	1.5	1.0	0.7	0.2	0.3	30.2	28.4	18.9	13.2	3.7	5.6
165	130	5.4	1.1	1.5	1.7	0.8	0.7	0.3	0.4	27.8	31.4	14.8	13.0	5.5	7.5
166	140	5.3	3.8	1.5	1.7	0.8	0.7	0.3	0.3	28.3	32.1	15.2	13.2	5.6	5.6
167	140	5.7	4.1	1.5	1.8	1.2	0.6	0.3	0.3	26.4	31.6	21.0	10.4	5.3	5.3
168	140	4.5	3.2	1.3	1.5	0.8	0.3	0.3	0.3	29.0	33.4	17.8	6.6	6.6	6.6
169	145	8.0	5.5	2.5	2.9	1.3	0.7	0.3	0.3	31.3	36.2	16.2	8.7	3.8	3.8
平均	131.5	5.87	4.47							29.4	32.0	17.3	10.3	5.0	5.7
170	160	5.5	3.4	1.8	1.7	0.9	0.7	0.2	0.2	32.6	31.0	16.4	12.8	3.6	3.6
171	160	6.3	3.9	2.0	2.2	1.0	0.7	0.2	0.2	31.8	35.0	15.9	11.1	3.1	3.1
172	160	6.3	3.9	2.1	2.1	1.0	0.5	0.3	0.3	33.3	33.3	15.9	7.9	4.8	4.8
173	170	5.9	3.5	2.0	2.0	0.7	0.5	0.3	0.4	33.9	33.9	11.8	8.5	5.1	6.8
174	170	7.0	4.1	2.0	2.4	1.0	0.7	0.5	0.4	28.6	34.3	14.3	10.0	7.1	5.7
175	170	9.2	5.4	2.6	3.1	1.6	0.6	0.6	0.7	28.2	33.6	17.4	6.6	6.6	7.6
176	180	9.2	5.1	3.6	1.8	1.6	1.0	0.6	0.6	39.2	19.5	17.4	10.9	6.5	6.5
177	180	8.5	4.7	2.5	3.2	1.2	0.9	0.3	0.4	29.4	37.6	14.1	10.6	3.5	4.8
178	190	10.0	5.3	3.5	3.0	1.5	1.0	0.5	0.5	35.0	30.0	15.0	10.0	5.0	5.0
179	190	9.2	4.8	3.0	3.2	1.2	0.6	0.6	0.6	32.6	34.9	13.0	6.5	6.5	6.5
平均	173.0	7.71	4.45							32.4	32.3	15.1	9.5	5.2	5.5
180	200	9.8	4.9	3.3	3.3	1.2	0.7	0.6	0.7	33.8	33.8	12.2	7.1	6.0	7.1
181	200	7.2	3.6	2.3	2.5	1.0	0.8	0.3	0.3	32.0	34.8	13.9	11.1	4.1	4.1
182	200	7.5	3.7	2.6	2.4	1.2	0.9	0.2	0.2	34.7	32.0	16.0	12.1	2.6	2.6
183	210	8.4	4.0	2.7	2.5	1.2	1.0	0.5	0.5	32.1	29.8	14.3	11.8	6.0	6.0
184	220	8.8	4.0	2.7	2.9	1.4	1.1	0.4	0.3	30.4	33.1	15.9	12.5	4.6	3.5
185	230	7.8	3.4	2.5	2.6	1.2	0.6	0.5	0.4	32.1	33.4	15.4	7.7	6.4	5.0
186	230	9.1	3.9	2.6	2.4	1.4	1.0	0.9	0.8	28.5	26.4	15.4	11.0	9.9	8.8
187	240	9.8	4.1	3.4	3.7	1.3	0.6	0.4	0.4	34.8	37.8	13.3	6.1	4.0	4.0
188	240	9.6	4.0	2.9	2.4	1.6	1.2	1.0	0.5	30.2	25.0	16.7	12.5	10.4	5.2
189	245	9.4	3.8	3.0	2.8	1.5	1.2	0.5	0.4	32.0	29.8	15.9	12.8	5.3	4.2
平均	221.5	8.74	3.94							32.0	31.6	14.9	10.5	6.0	5.0

							各 肝 葉 重 量						各葉重量の全肝重量に 対する%						備考
		番号	術後 月	体重 g	肝重量 g	肝体 重比	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	
開 腹 対 照 群		25	0	160	6.9	4.3	2.5	2.6	0.8	0.4	0.3	0.3	36.2	37.7	11.7	5.8	4.3	4.3	死亡
		26	1	300	12.0	4.0	5.9	3.0	1.4	0.8	0.9		49.2	25.0	11.6	6.7	7.5		死亡
		28	1	250	10.9	4.3	4.6	1.2	2.1	1.9	1.1		42.2	11.0	19.3	17.4	10.1		死亡
		22	3	340	10.8	3.2	4.5	4.0	1.4	0.5	0.4		41.7	37.0	12.8	4.5	4.0		
		44	3	390	12.6	3.2	7.3	3.0	0.8	0.3	1.2		58.0	23.8	6.3	2.3	9.6		
門 脈 枝 結 紮 群	正 常 群	120	1	260	10.9	4.2	1.8		4.5	2.5	2.1		16.5	41.4	22.9	19.2		死亡	
		109	3	340	14.0	4.1	4.5		5.0	3.0	1.5		32.2	35.8	21.4	10.6			
		107	4	230	9.2	4.0			4.1	2.2	2.9			44.5	23.9	31.6			
		14	6	230	8.7	3.7	0.9		3.1	2.8	1.9		10.3	35.6	32.2	21.9			
		15	6	380	12.3	3.2	2.2		5.1	3.2	1.8		17.8	41.4	26.0	14.8			
	肝 硬 変 群	41	1	360	12.7	3.5	2.1		5.2	2.7	2.7		16.6	41.0	21.2	21.2		死亡	
		35	1	270	13.4	4.9	2.4		8.0	1.5	1.5		18.0	59.6	11.2	11.2			
		36	2	340	9.2	2.7	2.0		3.0	2.2	2.0		21.8	32.6	23.8	21.8			
		5	2	280	9.6	3.4			4.8	2.3	2.5			50.0	21.0	26.0			
		33	4	270	9.1	3.4	1.6		4.3	1.7	1.5		17.6	47.3	18.7	16.4			
	34	4	320	11.9	3.7	3.3		3.2	3.1	2.3		27.7	26.9	26.0	19.4				
	38	4	280	10.3	3.7	4.3		3.0	2.0	1.0		41.7	29.1	19.4	9.8				
	39	4	340	11.5	3.4	6.1		2.4	2.0	1.0		53.0	20.8	17.4	8.8				
	輪 胆 管 枝 結 紮 群	正 常 群	102	2	190	7.9	4.1	5.1		1.3	0.7	0.8		64.5	16.5	8.8	10.2		
125			2.5	260	9.6	3.7	5.6		1.9	1.0	1.1		58.5	19.8	10.4	11.3			
115			3.5	260	10.8	4.2	7.4		2.0	1.4			68.5	18.5	13.0				
113			3.5	270	9.5	3.5	5.3		1.7	1.4	1.1		55.8	17.9	14.8	11.5			
133			4.5	210	7.4	3.5	3.8		2.1	1.2	0.3		51.4	28.4	16.2	4.0			
肝 硬 変 群		42	1	390	13.3	3.4	9.5		1.9	0.7	1.2		71.4	14.3	5.3	9.0			
		7	4	360	13.6	3.7	8.1		5.5				59.5	40.5					
		11	4	290	10.6	3.6	5.6		2.6	1.3	1.1		52.7	24.5	12.3	10.5			
		21	4	360	14.2	3.9	10.4		1.8	1.0	1.0		73.5	12.5	7.0	7.0			
		23	4	350	14.7	4.2	9.8		2.2	1.2	1.5		66.5	15.0	8.2	10.3			

び Desoxyribonuclease に依る。

6 アセトン固定，パラフィン包埋，高松法アルカリ・フォスファターゼ染色。

第2章 実験成績

I 開腹対照群

実験的肝硬変ラッテ5匹についての開腹所見は表2,3に示す如くである。

ラッテNo. 25は四塩化炭素投与完了の1ヵ月後に斃死した。残余の4匹は完了後1ヵ月日に開腹し夫々第6葉を切除した。切除第6葉の組織学的所見は実験的肝硬変ラッテとして一括記載したものと全く同様である。

No. 26及び28はその1ヵ月後に斃死し、No.22及び44は3ヵ月後屠殺した。斃死した2例では腹水は認められず、肝の外観は黄褐色、著明に顆粒状で、肝体重

表 3

	動物番号	標本部位(葉)	濁濁腫脹	空泡変性	鬱血	壊死	核の大小不同	二核細胞増加	星細胞増加	細胞萎縮	小葉内結合組織増加	グリソン鞘肥厚	偽小葉形成	細胞浸潤	胆管増殖	脂肪	グリコン	アトオスゼ	アルカリ	R	D	再	生	現	象
開腹対照群	25	1	—	—	—	卅	—	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅					—	
	2	—	—	—	卅	卅	—	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅					—	
	26	6	+	卅	+	卅	+	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅					—	
	1	—	—	—	卅	卅	+	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅					—	
	28	6	+	—	+	卅	卅	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅					—	
	1	—	卅	—	卅	卅	卅	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅					—	
	22	6	+	卅	+	卅	卅	—	—	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	+	+	—	
	1	—	—	—	—	+	+	—	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	+	+	—	
	2	—	+	—	+	+	+	—	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅					—	
	44	6	+	卅	卅	卅	卅	+	—	+	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	—	
門脈枝結紮群(正常群)	120	1P	—	—	+	—	+	—	—	卅	—	+	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅					—	
		1H	—	—	卅	—	—	—	—	+	—	卅	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅					—	
		3	—	—	+	—	卅	卅	—	—	—	—	—	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	
		4	—	—	+	—	卅	卅	—	—	—	+	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	
	109	1	—	—	卅	—	+	+	—	卅	—	卅	—	+	卅	卅	卅	卅	卅					—	
		2	—	—	卅	—	—	—	—	卅	—	卅	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅					—	
		3	—	—	卅	+	—	—	—	卅	—	卅	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅					—	
	107	3	—	—	卅	—	卅	+	—	—	—	+	—	+	卅	卅	卅	卅	卅	—	+			+	
		4	—	—	+	—	卅	+	+	—	—	+	—	+	卅	卅	卅	卅	卅					+	
	14	1P	—	+	+	+	+	—	卅	—	卅	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅					—	
		1H	—	—	+	+	+	—	卅	—	卅	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅					—	
		3	—	+	—	—	+	—	—	—	卅	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅					+	
	15	1P	—	—	+	—	+	—	—	卅	—	卅	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅					—	
		1H	—	—	—	+	—	—	—	卅	—	卅	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅					—	
		3	—	—	—	—	卅	卅	—	—	—	+	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅					+	

註 P……肝葉の末梢部 H……肝葉の肝門部

比は4.0及び4.3で、組織学的(図6,7)に高度の肝細胞壊死、脂肪変性を認め、結合織、細胞浸潤及び胆管等の著明な増加を示し、典型的な偽小葉を形成していた。

やや長期の観察に耐えたNo.22及びNo.44は、屠殺時全身状態は良好であつたが、肝の外観(図8)は斃死例とはほぼ同様の硬変像を呈した。肝体重比は3.2、組織学的(図9)には各小葉を形成する肝細胞の壊死、変性、萎縮は投与完了時に比してやや軽度である。Glyは小葉中心部、周辺部に沈着し、Al-Phは中心部で強く反応し、RNAは中等度、DNAは軽度であつた。然し一部の小葉では高度の壊死、変性像が残存し、二核細胞、巨細胞は見当らず、再生は殆んど認められなかつた。

小 括

実験的肝硬変ラッテに於ける四塩化炭素投与完了1ヵ月後に於ける所見とその1乃至3ヵ月経過後の本群所見を較べると、濁濁腫脹、変性、壊死像が部分的には幾分軽快しているが、結合織は増殖し、著明な偽小葉形成があり、肝硬変像は依然として高度である。

II 門脈枝結紮群

正常ラッテ5匹、実験的肝硬変ラッテ8匹について、一部の門脈を結紮閉塞し、若干月経過してからの所見を表2,3,4に示す如くである。

1 正常対照群

術後約1ヵ月屠殺のNo.120は肝の体重比1.2(図10)、門脈枝を結紮した第1,2両肝葉は互に強く癒着し、茶褐色、やや硬く、表面にはしわがあり、全肝重量に対する両葉重量の割合は16.5%に減少し、結紮を施さない第3,4,5葉はかなりの程度に肥大し、暗赤色、軟く表面は平滑であつた。術後6ヵ月のNo.14,15は肝体重比3.7及び3.2、結紮葉は小指頭大で全肝重量の10.3%及び17.8%に萎縮し、非結紮葉は高度に肥大していた。No.109は術後約3ヵ月で斃死し、肝体重比4.1、結紮葉は全肝重量の32.2%、組織学的には鬱血性肝炎の像であつた。No.107は肝体重比4.0、結紮葉は壊死に陥り、周囲の胃、大網により包裡されていた。

組織学的には、術後約1ヵ月の結紮葉全横断面標本(図11,12,13)をみると結合織増殖部と肝細胞部とに大別できる。前者は結合織及び小円形細胞浸潤が湖莖性に著明に、血管、胆管は処々に見られ、数個の肝細胞より成る群が点在する。後者は肝小葉構造は正常であるが、細胞の萎縮が強い。然し結合織の増加、核分裂像は著明でない。この両者の移行部では肝小葉が

肥厚した結合織、増加した胆管及び血管に取り囲まれている。

非結紮葉(図14,15)では肝細胞核の大小不同、二核細胞の増加、巨大細胞の出現、小葉内及びGlisson鞘の胆管増殖が著しく、中心静脈の周辺にSinusoidの拡張がある。結紮葉、非結紮葉共に結合織の肥厚したところに若干の脂肪浸潤があり、肝門部では殊に著明である。Al-Phも脂肪と同様の処で強く反応し、この傾向は胆管増殖部で強い。Gly(図16)は両葉共に高度に沈着し、核染は中等度陽性である。

かかる組織的变化は時間的経過と共にやや進行し、術後6ヵ月の結紮葉は肝門部では殆んどすべて結合織に置換され、正常の肝細胞は末梢部にのみ若干残るがGlyの沈着は著明である(図17)。一方肥大した肝葉では再生像は術後早期にみられるほどに著しくはないが、中心静脈は尚軽度拡張し、結合織及び胆管に若干の増加が認められた。

2 肝硬変群

門脈枝結紮後1ヵ月のラッテNo.41及び35は肝体重比3.5及び4.9、結紮葉は相互に強く癒着し(図18)、暗赤色で硬く、表面は浮腫状、光沢があり、術前に認めた顆粒はやや減少し、全肝重量の16.6%及び18.0%である。非結紮葉は夫々肥大し、相互の癒着はなく、暗赤色で硬く、表面の顆粒群はやや平坦化した。なおNo.38, No.39は術後4ヵ月に屠殺し、その際の肝体重比3.7及び3.4、結紮葉(図19)は周囲の胃、大網、脾臓と強く癒着し、肝表面の顆粒は不鮮明で、この癒着した臓器の血管は拡張し、肝縁は円味を帯び全肝重量の41.7%及び53.0%であつた。非結紮葉の肥大は著明でなく、外観は結紮葉とはほぼ同様である。No.5は術後2ヵ月に斃死し、肝体重比3.4、結紮葉は壊死に陥り、大網、胃、小腸により包裡されていた。No.33は結紮後4ヵ月に斃死し、肝体重比は3.4、結紮葉は全肝重量の17.6%であつた。

組織学的には門脈枝結紮後1ヵ月のものの結紮葉(図20)には術前に認められた濁濁腫脹及び変性(図1)は認められず、肝門部で結合織が正常群とはほぼ同様に増加し、胆管もこれについて増し、肝小葉がこれに置換してゆく像が見られる。又末梢部では肝細胞の萎縮が強く、結合織の増加は肝門部ほど著明でないが、部分的に術前の偽小葉形成の増加した処もある。又二核細胞、核分裂等の再生像も明らかでない。脂肪は結合織の増殖した部位やGlisson鞘で術前に比し若干増加し、肝門部が末梢より著明である。Glyは一般

し、核の大小不同が著明で巨細胞が出現する。Gly (図25) は一般に小葉全体に多く沈着し、Al-Ph (図26) は小葉周辺部に認められる。脂肪は Glisson 鞘の肥厚部に若干認められるが結紮葉よりは少ない。RNA は結紮葉、非結紮葉共に中等度陽性でDNAは両葉共にRNAより軽度である。

No. 38, 39 は術後4ヵ月のもので、周囲との癒着が強く、結紮葉が軽度の萎縮を示したものであるが、結紮葉肝門部は結合組織の増殖、胆管の増加、細胞浸潤が著明であり、術後1ヵ月のラットと同様に結合組織に囲まれた島嶼状の肝細胞群が多数見られ、又一部では壊死、変性像も散見される。末梢部では肝門部に比して壊死、変性は少なく、二核細胞、核分裂像が目立ち、また大網癒着部には肝被膜下に血管及び胆管の著しい新生が見られた(図27)。非結紮葉では肝細胞の萎縮、変性をなお一部に認めるが一般に結紮葉末梢部の像に類似し、再生像も見られる。Gly は結紮、非結紮葉共に小葉中心部では消失し周辺部に多く、Al-Ph は中心部が周辺よりやや強く反応する。

術後2ヵ月で斃死したNo. 5 の結紮葉は壊死に陥り、非結紮葉は肝細胞の変性、壊死、萎縮を認め、結合組織が増加して偽小葉を形成していたが、胆管の増殖は殆んど認められなかった。又術後4ヵ月で斃死したNo. 33は結紮葉、非結紮葉共に肝細胞の萎縮が全体として強く、Sinusoidは強く拡張し、鬱血が著明で、再生像は殆んどなく、鬱血性肝炎像を示した。

3 小 括

門脈枝結紮葉の萎縮は肝門部より始まり、正常、肝硬変両群共に術後約1ヵ月で著明であり、その後は軽度である。非結紮葉は充分な代償性肥大を示す。

肝硬変群では斃死した2匹を除いて、全例肥大肝葉に著しい再生像を認め、術前の病変は改善された。

組織化学的に脂肪が Glisson 鞘の肥厚部に若干認められ、Glyは再生像の著しい部に多く沈着し、Al-Ph は病変の強い処と胆管増殖部において強く反応し、核酸はRNA、DNA共に術前よりやや減少を示す。

III 輸胆管枝結紮群

正常ラット5匹、実験的肝硬変ラット5匹について輸胆管枝部分的結紮閉塞を施し、若干月後の所見を表2,5に示す如くである。

1 正常対照群

No.102は術後2ヵ月に屠殺したが、其の際元気で黄

疸はなく、肝体重比は4.1の輸胆管を結紮した第1,2葉は暗赤色で光沢があり、相互に強く癒着し、その肝縁は円味を帯び、硬度は軟、表面は平滑で全肝重量の61.5%であり、非結紮葉は茶褐色で結紮葉とは容易に区別されるが、その他の外観はほぼ結紮葉と同様であり、術後4ヵ月前後のラット (No.115, 113, 133) では肝体重比は4.2及び3.5であり、肝の外観は術後2ヵ月と大差なく68.5%, 55.8%, 51.4%である。

組織学的には術後2ヵ月のものは結紮葉に壊死、変性、炎症は少なく、Glisson 鞘が軽度に肥厚し、これに若干の細胞浸潤及び胆管増殖がある。非結紮葉は結紮葉とほぼ同様であるが、ただ胆管増殖は少ない。術後4ヵ月前後のものは結紮葉、非結紮葉共にかかる変化の他に小葉内の胆管新生が目立ち始め、核の大小不同、二核細胞の増加が見られる。胆汁鬱滞所見は認められない。この頃に Glisson 鞘の肥厚した部位に若干の脂肪浸潤が認められた。Glyは全経過を通じて両葉共に、小葉全体に強く沈着したが、その一部の中心部にて軽度又は消失したものがある。Al-Ph (図28) は両葉共に小葉の中間帯より周辺部及び Glisson 鞘にかけて強く反応し、胆管増殖部で特に著明である。RNA は両葉共にやや多く、DNAは少ない。

2 肝硬変群

No. 42は術後1ヵ月に屠殺したが、その際黄疸を認めず、肝体重比は3.4、結紮葉及び非結紮葉共に浮腫状で光沢がある他は術前と大差を認められない。結紮葉は全肝重量の71.4%である。術後4ヵ月屠殺の4匹に於いて肝の体重比は3.7, 3.6, 3.9, 4.2、結紮葉(図29)は全例共に相互に強く癒着し、その剝離は殆んど不能で、表面は光沢ある茶褐色乃至暗赤色、著明に顆粒状でかつ浮腫状を呈し一部に大網が癒着する。肝縁は円く、硬い。結紮葉は夫々全肝重量59.5%, 52.7%, 73.5%, 66.5%を示した。一方非結紮葉では相互の癒着は結紮葉ほど強くなく、その他の外観は大体結紮葉と同様であつた。無処置の輸胆管枝と本管は結紮部位より腸管側の第1,2葉からの枝と共に強く拡張し、直径3耗に達し、また門脈もかなり拡張していた。

組織学的には結紮葉は術後1ヵ月で術前の濁腫脹を僅かに残し、軽度の鬱血、部分的な肝細胞の変性、壊死を認められるが、肝細胞の萎縮は著明でない。小葉内及び Glisson 鞘内の胆管増殖が目立ち、一部では再生像も見られる。非結紮葉は前者に比し、Glisson 鞘の肥厚及び細胞浸潤が強いが、胆管増殖は軽度であ

表 7

		動物 番号	標 本 部 位 (葉)	濁 濁 腫 脹	空 泡 変 性	鬱 血	壊 死	核 の 大 小 不 同	二 核 細 胞 増 加	星 細 胞 増 加	細 胞 萎 縮	小 葉 内 結 合 織 増 加	グリ ソ ン 鞘 肥 厚	偽 小 葉 形 成	細胞 浸 潤	胆 管 増 殖	脂 肪	グリ コ ゲン	フル カ リ フ オ ス フ ア ー タ ー ゼ	R N A	D N A	再 生 現 象
31	正 常 群	118	2	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+
		130	2	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
		117	2	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
		116	2	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+
		126	2	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-	+
		13	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-
%	肝 切 除 群	46	1	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
			2	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	-
			4	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+
		2	1	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	-
			2	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-
			3	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-
		51	1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+
			2	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+
			3	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+
		47	1	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+
			2	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
			3	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
		4	1	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+
			2	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+
			3	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+
		20	1	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
			2	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
			3	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+

術後1及び2ヵ月のNo.130, 117は肝体重比3.4及び4.3, 残存肝は強固に癒着し, 術後3及び3ヵ月半のNo.116, 126は肝体重比3.6及び3.7,門脈はかなり拡張していた。術後6ヵ月のNo.13は肝体重比3.1,第2葉は全肝重量の57.4%を示した。

組織学的には術後2週間のもので肝の小葉中心部に鬱血, 小壊死巣及び脂肪浸潤が認められ, 個々の肝細胞は大きく, 核分裂像, 二核細胞, 星細胞の増加等が見られるが, 術後1及び2ヵ月のものは, 鬱血, 壊死は減少し, 術後3ヵ月のものは肝細胞のかかる変化が目立たなくなり, Glisson 鞘の軽度の肥厚と同部に円

形細胞浸潤を認められる。術後6ヵ月のものも大体同様である。Gly は術後2週間では小葉中心にて消失し, 以後のものでは, 小葉中心部, 周辺部共に強く沈着し, Al-Ph は術後2週間のものは中心部が強く反応し, 以後のものは周辺部が軽度反応し, Glisson 鞘が特に強い。核酸は術後1ヵ月以後のものはRNAは中等度陽性を示し, DNAは軽度陽性である。

2) 肝硬変群

術後1ヵ月屠殺のNo.46は肝体重比3.7,肝は暗赤色乃至黄褐色でやや硬く, 浮腫状を呈し, 光沢があり, 術

前に認められた顆粒は減少し、2及び3ヵ月のNo.2,51, 47も大体同様の状態を示した(図35)。

組織学的には、術後1ヵ月のものは術前の変性像全く消失し(図36, 37, 38), 肝小葉構造は正常に近づき、巨大細胞の出現、二核細胞の増加が著しく、星細胞も増加する。Glisson 鞘の肥厚及びそれに伴う細胞浸潤、胆管増殖も軽度であり、小葉内結合組織も術前より多少減少している(図2, 39)。脂肪は術前より減少するが周辺部に若干残り、Gly は全体として強く沈着するが一部では小葉中心部で消失し、一方Al-Ph は逆に中心部が強く反応する。核酸(図40)の中、RNA は再生の著しい処では強く現われ、特に大きな核の周囲では顆粒状となり濃染し、又DNAはRNAほど著明ではない。

術後2及び3ヵ月のものの所見は前者と殆んど変わらない。

No. 20 は術前に完全な偽小葉を呈したもので、術後4ヵ月で肝体重比は3.1、組織学的には上述の再生像も見られるが(図41)、細胞浸潤を伴う壊死巣が処々に散

在し、Sinusoid は拡張し、結合組織は殆んど減少しなかつた。脂肪は小葉周辺部に若干残存し、Gly は小葉中心部では減少し、処々に強く沈着する。Al-Ph は非常に強く反応する小葉と全く反応しない処とが混在する。

No. 2 は術後2ヵ月で斃死し、肝体重比3.3、組織学的には肝細胞の壊死が強く、健全な肝細胞は島嶼状に散在するのみであつた。

3) 小 括

31%肝部分切除後1ヵ月で正常群、肝硬変群共に残存肝葉の重量は術前の値に戻る。

肝硬変では破格に高度の肝硬変を呈したものを除けば、切除後2乃至3ヵ月で肝細胞の再生が著しく、小葉内結合組織及び Glisson 鞘の肥厚はやや減少した。

2 63%切除群

正常ラッテ5匹、実験的肝硬変ラッテ5匹について肝第1, 2葉を併せて切除し、若干月経過後の所見は表6, 8に示す如くである。

表 8

		動物 番号	標 本 部 位 (葉)	濁 濁 腫 脹	空 泡 変 性	鬱 血	壊 死	核の 大小 不同	二核 細胞 増加	星 細胞 増加	細 胞 萎 縮	小葉 内結合 組織増加	グリ ソン 鞘肥 厚	偽 小葉 形成	細胞 浸潤	胆管 増殖	脂 肪	グリ コ ゲン	アル ブミン ア ミ ノ 酸	R N A	D N A	再 生 現 象
63 %	正 常 群	131	3	—	卅	+	+	—	+	+	+	—	+	—	—	卅	+	卅	卅	+	+	+
		135	3	—	—	+	—	+	+	+	—	—	—	—	—	+	—	+	卅	卅	+	+
		132	4	—	—	+	—	+	+	—	—	—	—	—	—	+	—	+	卅	+	+	+
		112	3	—	—	+	+	+	+	+	—	—	卅	—	+	+	—	+	+	卅	+	+
		114	3	—	—	—	—	+	+	+	—	—	卅	—	—	卅	+	+	+	+	+	+
肝 切 除 群	肝 硬 変 群	53	2	+	+	+	+	+	+	—	+	—	+	—	—	+	+	卅	卅	—	+	+
			3	+	+	+	+	+	+	+	—	—	+	—	+	+	—	卅	卅	—	—	+
			4	—	—	+	+	+	+	+	—	—	+	—	+	+	—	卅	卅	—	—	+
	肝 硬 変 群	64	1	卅	卅	+	卅	+	+	+	—	+	—	—	—	+	—	卅	卅	+	+	+
			2	卅	卅	+	卅	+	+	—	+	+	+	—	—	—	—	卅	卅	+	+	+
			3	—	—	—	—	+	+	+	—	—	+	—	—	+	—	+	+	+	+	+
	肝 硬 変 群	50	1	卅	卅	+	卅	+	—	—	+	+	+	+	+	+	+	卅	卅	卅	+	—
			3	—	—	—	—	+	+	+	—	—	+	—	—	+	—	卅	卅	—	+	+
			4	—	—	—	—	+	+	+	—	—	+	—	—	+	—	卅	卅	—	+	+
	肝 硬 変 群	43	1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	卅	+	+	—	+	+	卅	+	—
			3	+	+	+	卅	+	—	+	+	+	+	卅	+	+	卅	卅	—	—	—	—
			45	1	+	—	—	+	—	—	+	+	+	+	—	+	—	+	+	卅	+	—
	肝 硬 変 群	45	3	+	+	卅	卅	+	—	—	+	+	+	+	—	+	卅	卅	—	—	—	—

1) 正常対照群

術後2週間屠殺のNo.131は肝体重比は4.2, 残存肝葉は茶褐色で軟く, 表面は平滑で光沢があり, 肝縁はやや円味を帯び, 第3葉は全肝重量の47.5%を示した。術後1乃至2ヵ月のNo.135, 132は肝体重比は3.4及び3.7, 術後4ヵ月のNo.112, 114では3.8及び3.5, 肝は暗赤色となり, 門脈は強く拡張し, 第3葉は全肝重量の46.0及び45.5%であった。

組織学的には, 術後2週間のものの肝の小葉に若干の壊死を認め, 肝細胞に高度の水腫様変性がある。核分裂像は著明でない。脂肪は小葉壊死巣にあり, Glyは大体小葉中心部, 周辺部に強く沈着するが一部の小葉では中心部にて消失した。Al-Phは小葉中心部にて反応が欠除し, 周辺部では軽度反応する。核酸はRNA, DNA共に軽度反応する。術後1ヵ月のものはこれらの変性, 壊死は消失し, 核分裂像, 二核細胞, 巨細胞が増加し, 術後2ヵ月のものではGlisson鞘が肥厚しこれに伴って胆管増殖, 細胞浸潤があり, 若干の脂肪浸潤を伴う。術後4ヵ月のものも上述と同様の所見であるが, 肝細胞核の変化は少なくなる。

2) 肝硬変群

術後1ヵ月に屠殺したNo.53は肝体重比は3.5, 肝は黄褐色乃至暗赤色で, やや硬く, 表面は平滑で浮腫状を呈し, 顆粒は認めず, 第3葉は全肝重量の56.0%である。術後3乃至4ヵ月のNo.64, 50は肝体重比は3.4及び3.2, 門脈が著明に拡張した事以外, 外観は術後1ヵ月のものと同様である(図42)。

組織学的には術後1ヵ月のものは術前の変性, 壊死はかなり消失したが, 一部の小葉には細胞浸潤を伴う壊死巣があり, 再生像は軽度である。術後3乃至4ヵ月のものは(図43, 44, 45)変性, 壊死像は全く認められず, 核分裂像, 巨細胞が増加し, 一方Glisson鞘の肥厚, 胆管増殖は軽度であり, 小葉内結合組織も若干減少した。全経過を通じて脂肪は周辺に若干認められるのみで, Glyは一般に小葉全体にて強く沈着し, Al-Phは小葉周辺部にて若干反応する。核酸はRNAは一般に小葉全体にてやや増加し, DNAは変化を認めない。

No.43, 45は術前に著明な肝硬変を示したが術後3日に斃死した。その際, 肝には高度の鬱血と肝細胞の萎縮, 壊死を認めた。

3) 小括

63%肝部分切除術後, 2週間～1ヵ月で残存肝の重

量は術前値に戻る。

中等度の肝硬変群は術後2乃至3ヵ月で術前の硬変像は減退し, 肝細胞の再生が強くなり, 小葉内結合組織も減少した。高度の肝硬変ラッテは術後3日で斃死した。これは切除に耐え得なかつたものと考えられる。

考 按

肝の門脈枝が閉塞すると, 肝のその領域が萎縮する事は, Frerichs (1858年)¹¹⁾以来かなりの報告があり(8), (38), (44), その際非閉塞葉の肥大についてはRous & Larimore (1920年)³³⁾が家兎の肝の主葉への門脈を結紮し, 主葉の萎縮と非結紮葉の著明な肥大とを生じた事をのべ, この萎縮, 肥大に関しての門脈血の重要性を強調した。Benzら(1952年)²⁾は, 肝の左葉の高度の萎縮を認めた剖検例32例(肝硬変を含まず)の75%が門脈枝又は胆管の閉塞を伴っていたとのべた。DeWeese (1951年)⁷⁾は犬の肝切除に際し出血を少なくする為に門脈枝を結紮し, 術後2ヵ月に同様の萎縮, 肥大を認めた事をのべ, Schalmら(1956年)³⁰⁾は実験的肝硬変にかかる肝の代償性肥大の利用を企て若干の成果をあげた。即ち家兎に四塩化炭素を3ヵ月投与した上で, 主葉の門脈枝を結紮した際に肥大したlobe massは組織学的に小葉が大きくなり, 結合組織増加の程度は小葉により差を認めるが, 術前よりやや好転したと述べている, 又Lawrence (1959年)²⁰⁾はSchalmと同様な意図で正常ラッテで実験した。

本実験では正常ラッテで第1, 2葉への門脈枝を結紮すると約1ヵ月で結紮葉の萎縮及び非結紮葉の著明な肥大を見, 肝重量は大体一定し, 肝硬変ラッテでは8例中6例に結紮葉の著明な萎縮と非結紮葉の肥大を認めた。この肥大は鬱血や水腫そのものではなく, 肝細胞の再生に基づく事は組織所見により明らかであり, なお術前に増加した結合組織はかなり減少した。残余の2例では結紮葉に大網, 胃, 脾臓が癒着し, これより副血行路を生じ, 結紮葉の萎縮が高度とならず, 非結紮葉の代償性肥大も充分でなかつた。

かかる肝細胞の再生現象は肝障害時, 何等の処置を施さなくとも或る程度は認められるもので, Cameron & Karunaratne (1936年)⁴⁾はラッテで四塩化炭素肝硬変実験に際して, 四塩化炭素の投与を中絶すると, 或る時期までは肝障害病変は正常に戻り, 可逆的であるが, 一定の肝硬変に達してからは尚進行をつづけ非可逆的であると述べた。Steinberg & Martin (1946年)³⁰⁾, Morrione (1949年)²⁷⁾も同様の事をのべ, 本実

験では、開腹対照群で投与完了後に更に肝硬変が進行して斃死した例があり、術後4ヵ月の屠殺例で壊死、変性像は若干軽度となつている反面で、再生像が余り見られず、肝硬変は尚進行したと考えられた例もある。

胆管枝の閉塞については Brissaud & Sabourin (1884年)³⁾ が下肢の複雑骨折で死亡した患者を剖検して、胆石による左胆管の完全閉塞と、その肝左葉の萎縮を認めた事をのべ、其の後 Nasse (1894年)²⁸⁾ は実験的に家兎でこれを実証し、Van Hasselt (1909年)⁴¹⁾ は追試して、非結紮葉が肥大する事をのべ、この他にも相似た臨床的実験的報告が若干^{14), 19), 21), 25), 32)} ある。特に非結紮葉の肥大に注目したのは前記のSchalmで、彼は Rous & Larimore (1920年)³⁴⁾ の胆管閉塞の実験を追試し、これを更に四塩化炭素肝硬変家兎について行い、Bax (1956年)¹⁾ はこれを臨床的に試みた。なお胆管閉塞における肝の萎縮は、拡張輪胆管が門脈を肝門部で圧迫する為であるとされている (McMaster & Rous, 1921年)²⁶⁾。

ラッテを用いた本実験では輪胆管枝結紮閉塞の影響は正常群、肝硬変群共に著明でなく、術後4ヵ月を経ても胆管閉塞肝葉は相互に強く癒着するのみで、その萎縮と非結紮葉の肥大は共に軽度であり、小葉内胆管増殖が目立つのみである。即ち肝硬変群でもその肝再生に及ぼす影響は少く、一部では術前の変性、壊死が減じた反面、却つて硬変像の悪化が認められ、開腹対照群と類似している。

胆管閉塞の実験は一般に前記の如く家兎で行われてきた。家兎の胆汁排泄量はラッテや人の約6倍であり、毒性も強い。従つて私のラッテ実験結果が、これらと相違するのは嘗て Lawrence が言及したことがあるように当然であろう。臨床的に閉塞葉の著明な萎縮と併せて非閉塞葉の肥大を認めたという報告例には、その原因として腫瘍が胆道を圧迫したものが多く^{14), 21), 25)}、かかる腫瘍により門脈が同時に影響された事が推察される。胆石等による管内閉塞の場合は、若干の萎縮が認められても代償性肥大は証明されないという^{3), 32)}。私の実験はこれを裏付けるものである。又この実験で輪胆管枝閉塞肝葉に胆栓、肝細胞壊死、結合組織増殖などが認められず、アルカリ・フォスファターゼの反応がやや強く、また非閉塞葉にもこれが若干認められた事から、閉塞肝葉の胆汁分泌能力が閉塞によつて減少し、非閉塞葉のそれで代償されるものと考えてよからう。

肝部分切除後の残存肝葉の肥大が四塩化炭素肝硬変動物にて、正常動物におけると同様に起る事は Mann ら (1931年)²²⁾ の報告を始めとして若干^{4), 17), 31)} あり、何れも犬又はラッテの肝の30%~70%を部分的に切除し、Mann らは肝前硬変及び肝中等度硬変では残存肝に高度の肥大を生じて病変の改善を認めるが、高度の硬変では再生が起らないと述べ、Islami ら (1958年)¹⁷⁾ は肝高度硬変のラッテにおいても70%部分切除により、3ヵ月後に肥大残存肝が全く正常の組織構造を示したといい、かかる成果を得たことについては幼若ラッテの使用、充分なる肝切除、栄養、長期間の観察の4つをあげている。肝硬変ラッテがこの肝広範切除後に、高度な肝細胞の再生を来す経過中耐え得れば、肝の形態は正常に近づくであろう。しかし増殖した結合組織の消失に関しては疑問の余地があり、同一条件で四塩化炭素を投与してもその病変に差の生ずる事は既に記述した通りであり、術前の偽小葉形成の程度が問題である。本実験に於ける中等度の肝硬変では31%及び63%肝切除群共にその約1ヵ月後には肝重量が術前値に戻り、肥大した残存肝葉には術前の変性、壊死、小葉内の増殖した結合組織が減少し、クロマチンに富む大きな肝細胞、核分裂像、二核細胞等が多く、肝細胞の再生は旺盛とみなされた。高度の肝硬変では31%肝切除ではその4ヵ月後にもなお壊死が残り、増殖した結合組織は減少を示さず、又63%切除に耐え得たラッテはなかった。

これらの残存肝葉の肥大が真の肝組織の増殖によるものである事は門脈枝結紮閉塞の際の非閉塞葉の肥大におけると同様であり、Islami (1959年)¹⁸⁾ は肥大肝の肝組織の水分量、脂質、窒素分析よりして正常肝と全く同一である事をのべている。

Mann (1931年, 1940年)²³⁾ 及び Mannix (1956年)²⁴⁾ は肝切除後に来す残存肝葉肥大が Eck 瘻により妨げられることを、また Stephenson (1932年)⁴⁰⁾ は残存肝葉の門脈枝狭窄により再生のおくれる事を述べて、門脈血の重要性を強調し、逆に Higgins ら (1932年)¹⁶⁾ は門脈と下大静脈との間に生理的に吻合を有する鶏を用いて逆 Eck 瘻により切除後の再生が促進されると述べ、Grindlay & Bollman (1952年)¹³⁾ は犬で同様の実験を行い、門脈血の肝内停滞を強調し、又 Child (1953年)⁵⁾ は門脈と下大静脈の交叉吻合の実験より門脈血が肝再生に必ずしも必要でないと述べ、Fischer (1954年)¹⁰⁾ は門脈の動脈化を計り肝動脈血がこれを促進すると述べた。又 Christensen (1949年)⁶⁾ 及び

Wenneker (1951年)⁴³⁾はラッテでParabioseを作りその一側に肝切除をすると未処置の肝に旺盛な核分裂を認めるとして体液性因子の存する事をのべ、Smythe & Moore (1958年)³⁷⁾はラッテの肝切除直後の血漿を他の正常ラッテに静脈内投与して、肝細胞の発育及び核分裂が促進されると述べた。門脈枝結紮の際にこれらの説をすべて適用することは出来ないが、代償性肥大が結紮葉萎縮に比例する事及び肝硬変の際の肥大肝葉の再生像が肝切除群と同様の像を示すことよりして、肝再生には門脈血流の増加を最も重要な促進因子と考えたい。

肝硬変に対するこれら三つの処置の実験成績を比較して、従来、肝切除が肝再生に最も強力であるとされていたが、門脈枝結紮が肝葉部分切除と同様な効果を期待し得ることを知り、しかもかかる結紮には切除に比し手術侵襲が少ないという利点がある。

臨床における切除或は結紮に際してはその直後に残存肝葉に全門脈血流が一時に注ぎ、肝硬変により亢進していた門脈圧は更に上昇して、食道静脈瘤、腹水等の好ましくない合併症が殊更に悪化する危険がありうる。硬変した肝がこの豊富な門脈血流をその再生に利用し得る一定の期間、これに耐えさせる事が問題であろう。

四塩化炭素肝硬変において、グリコゲン、核酸が減少し、脂肪、アルカリ・フォスファターゼが増加する事はすでにのべられており³⁰⁾、又門脈枝結紮の際、肥大肝葉にグリコゲンが著明に沈着する。これは肝部分切除後の残存肝にて再生の著明な処にグリコゲン及び核酸が沈着するのと同様である。アルカリ・フォスファターゼが総輪胆管閉塞の際に増加する事は周知の事である⁴²⁾が、門脈枝結紮群及び肝部分切除群において、肝小葉に於ける反応の程度が異なるのは組織アルカリ・フォスファターゼの活性が組織の障害の拡大につれて増強し、その軽快につれて減少するからであろう²⁹⁾。なお全群に於いて結合組織の肥厚部に若干の脂肪浸潤が認められたのは脂肪変性より肝線維化への名残りであると考えられる。

結 語

正常及び実験的四塩化炭素肝硬変ラッテにおいて、肝の63%を支配する門脈枝或は輪胆管枝を結紮閉塞した際の変化を、肝の31%及び63%部分切除した場合と、比較検討した。

実験的肝硬変ラッテにて、その四塩化炭素投与完了

後の変化は更に4ヵ月の経過にて、組織学的には若干軽快した部分もあるが、一般に更に高度となり、遂に死亡したものもあつた。

肝の63%を支配する門脈枝を結紮閉塞すると閉塞肝葉はそれが元来正常のものも、既に肝硬変を示したものも共に1ヵ月後には著明に萎縮し、その反面で非閉塞葉は充分な代償を営むものと考えられる。閉塞肝葉の萎縮は肝門部より始まる。既に肝硬変を来していたものでは大部分のものに肥大肝葉を認め、その肥大は著しく、これは明らかに再生した肝細胞によるもので門脈枝閉塞前の硬変像は著明に改善され、結合組織の量は多くはない。

輪胆管枝を結紮閉塞すると、そのラッテには黄疸は発生せず、閉塞肝葉はその非閉塞肝葉と共にその後4ヵ月を経過しても、萎縮、肥大を殆んど認められない。既に肝硬度を起したラッテでは輪胆管枝閉塞前の硬変像に改善部分と増悪部分とが混在する。一般に小葉内胆管増殖が目立ち、特に結紮葉では著しく、アルカリ・フォスファターゼは同部に強く反応する。

31%肝部分切除を行うと元来正常のものも既に肝硬変を来したのものも残存肝の重量は1ヵ月の経過で術前値に戻る。肝硬変を起したものでは、破格な肝高度硬変例は別として、切除後2〜3ヵ月での経過で肝細胞の再生著しく、結合組織は減退した。

63%肝部分切除では、2週間乃至1ヵ月の経過で残存肝の重量は術前値に戻る。肝高度硬変では手術に耐え得ず、死亡したものがあつたが、その他では肝の病変は改善され、31%切除のものに比べてその再生の程度が更に著明であつた。

全群を通じて、結合組織の増殖した処に若干の脂肪浸潤が認められ、グリコゲン、核酸は肝細胞の再生の旺盛な処に多く、アルカリ・フォスファターゼは病変の進展につれて強く反応した。

之を要するにラッテに於ける実験的肝硬変に対して、従来、肝切除が肝再生の促進に最も強力であるとされていたが、門脈枝結紮が肝葉部分切除と同様な効果を期待し得る事を知つた。

本研究については本学病理学教室江口教授ならびに大東助教授の御助言を得たことを記して、感謝の意を表す。

文 献

- 1) Bax, H. R.: Ligation of the Hepatic Duct in the Treatment of Cirrhosis of the Liver (Schalm's Ope.). Arch. Chir. Neerl., 8, 331,

- 1956.
- 2) Benz, E. J., Baggenstoss, A. H. and Wollaege, E. E. : Atrophy of the Left Lobe of the Liver. *Arch. Path.* **53**, 315, 1952.
- 3) Brissauld, E. & Sabourin, C. : Deux cas d'Atrophie du Lobe Gauche du Foie D'origine Biliaire. *Arch. Physiol. & Norm. Path.* **1**, 444, 1884.
- 4) Cameron, G. R. and Karunaratne, W.A.E. : Carbon Tetrachloride Cirrhosis in Relation to Liver Regeneration. *J. Path. & Bact.*, **42**, 1, 1936.
- 5) Child, G. C., Barr, D. D., Holswade, G. R. and Harrison, C. S. : Liver Regeneration Following Portocaval Transposition in Dogs, *Ann. Surg.*, **138**, 600, 1953.
- 6) Christensen, B. G. and Jacobsen, E. : Studies on Liver Regeneration, *Acta med. scandinav. Suppl.*, **234**, 103, 1949.
- 7) DeWeese, M. S., Lewis, C., Jr. and Arbor, A. : Partial Hepatectomy in the Dog. *Surg.*, **30**, 642, 1951.
- 8) Ehrhardt, O. : Über die Folgen der Unterbindung grosser Gefässstämme in der Leber. *Verhandel. deutsch. Gesellsch. Chir.*, **31**, 544, 1902.
- 9) Fishback, F. C. : A Morphologic Study of Regeneration of the Liver After Partial Removal. *Arch. Path. Clin.*, **7**, 955, 1929.
- 10) Fisher, B., Russ, C., Nydegraff, H. and Fisher, E. R. : Effects of Increased Hepatic Blood Flow on Liver Regeneration. *Arch. Surg.*, **69**, 263, 1954.
- 11) Frerichs, F. T. : *Klinik der Leber-Krankheiten*, Brunswick, 1858, (Sydenham Society's Translation, A Clinical Treatise on Disease of the Liver, London, 1861). The New Sydenham Society, **1**, 402, 1860.
- 12) Glinos, A. D. and Gey, G. O. : Humoral Factors Involved in the Induction of Liver Regeneration in Rat. *Proc. Exp. Biol. Med.*, **80**, 421, 1952.
- 13) Grindlay, J. H. and Bollman, J. : Regeneration of the Liver in the Dog After Partial Hepatectomy. Role of the Venous Circulation. *Surg. Gynec. & Obst.*, **94**, 491, 1952.
- 14) Hammer, E. : Maximale Reductie van één Lever Kwab. *Nederl. tijdschr. geneesk.*, **1**, 226, 1928.
- 15) Higgins, G. M. and Anderson, R. M. : Experimental Pathology of Liver; I. Restoration of Liver of White Rat Following Partial Surgical Removal. *Arch. Path.*, **12**, 186, 1931.
- 16) Higgins, G. M., Mann, F. C. and Priestly, J. T. : Experimental Pathology of the Liver. X. Resection of the Liver in the Domestic Fowl. *Arch. Path.*, **14**, 491, 1932.
- 17) Islami, A. H., Pack, G. T. and Hubbard, J. C. : Regenerative Hyperplasia of the Cirrhotic Liver Following Partial Hepatectomy. *Cancer*, **11**, 663, 1958.
- 18) Islami, A. H., Pack, G. T., Schwartz, M. K. and Smith, E. R. : Regenerative Hyperplasia of the Liver Following Major Hepatectomy : Chemical Analysis of the Regenerated Liver and Comparative Nuclear Counts. *Ann. Surg.*, **150**, 85, 1959.
- 19) Lahey, F. H. : Discussion with F. A. Massie. *Ann. Surg.*, **131**, 844, 1950.
- 20) Lawrence, W., Joly, D. and Brasfield, R. : A Comparative Study of Various Mechanism of Hepatic Restoration in the Rat. *Surg.*, **45**, 543, 1959.
- 21) Lotzin, R. : Über die Beziehungen der Gallenstein zum Krebs der extrahepatischen Gallenwege ; zugleich ein Beitrag zur Lehre von den Gallensteinwanderungen und dem Hydrops der Gallenwege. *Arch. Klin. Chir.*, **139**, 525, 1926.
- 22) Mann, F. C., Fishback, F. C., Gay, J. G. and Green, G. F. : Experimental Pathology of Liver Studies. III. IV and V. *Arch. Path.*, **12**, 787, 1931.
- 23) Mann, F. C. : Portal Circulation and Restoration of Liver After Partial Removal. *Surg.*, **8**, 225, 1940.
- 24) Mannix, H., Jr., Cornell, G. and O'Sullivan, W. D. : The Regeneration of the Liver in the Monkey and in the Monkey with Portacaval Shunt. *Surg.*, **40**, 874, 1940.
- 25) Marshall, J. M. : Tumors of the Bile Ducts. *Surg. Gynec. & Obst.*, **54**, 6, 1932.
- 26) McMaster, P. D. and Rous, P. : The Biliary Obstruction Required to Produce Jaundice. *J. Exp. Med.*, **33**, 731, 1921.
- 27) Morrione, T. G. : Factors Influencing Collagen Content in Experimental Cirrhosis. *Am. J. Path.*, **25**, 273, 1949.
- 28) Nasse, Rous & Larimore, J. *Exp. Med.*, **32**, 249, 1920.より引用
- 29) 西田竜之助 : 針生検肝の組織化学的研究, *内科宝函*, **6**, 666, 昭34.
- 30) Popper, H. and Schaffner, F. : *Liver : Structure and Function*. McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, 1957.
- 31) Reifferscheid, M., Schreiber, H. W. und

- Klingelhöfer : Lebercirrhose, Resektion u. Regeneration. Langenbecks Arch. Klin. Chir., **290**, 315, 1959.
- 32) Rich., A. R. : Schalm, : Lancet, **262**, 75, 1952. より引用
- 33) Rous, P. and Larimore, L. : Relation of the Portal Blood to Liver Maintenance. J. Exp. Med., **31**, 609, 1920.
- 34) Rous, P. and Larimone, L. : The Biliary Factor in Liver Lesions. J. Exp. Med., **32**, 249, 1920.
- 35) Schalm, L., Schulte, M. J., Bax, H.R., Miete, M., Mansens, B. J. and Rodrigues-Pereira, A. : The Regenerative Power of the Liver and its Reserve Capacity for Excreting Bile. Their Possible Significance in Surgical Treatment of Biliary Obstruction. Lancet, **262**, 75, 1952.
- 36) Schalm, L., Bax, H. R. and Mansens, B. J. : Atrophy of the Liver After Occlusion of the Bile Ducts or Portal Vein and Compensatory Hypertrophy of the Unoccluded Portion and its Clinical Importance. Gastroenterology, **31**, 131, 1956.
- 37) Smythe, R. L. and More, R. O. : A Study of Possible Humoral Factors in Liver Regeneration in Rat. Surg., **44**, 561, 1958.
- 38) Steenhuis, T. S. : Experimenteelen Kritisch onderzoek over de Gevolgen van Poortaderfsluitung. Proefschrift Rijks-Universiteit. Gröningen, 1911.
- 39) Steinberg, B. and Martin, R. A. : Absorption of Scar Tissue in Experimental Nodular Cirrhosis of the Liver. Arch. Path., **41**, 1, 1946.
- 40) Stephenson, G. W. : Experimental Pathology of the Liver. IX. Restoration of Liver After Partial Hepatectomy and Partial Ligation of the Portal Vein. Arch. Path., **14**, 484, 1932.
- 41) Van Hasselt, J. A. : Schalm : Lancet, **262**, 75, 1952. より引用
- 42) Wachstein, M., and Zak, F. G. . Histochemical Distribution of Alkaline Phosphatase in Dog Liver After Experimental Biliary Obstruction. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **62**, 73, 1946.
- 43) Wenneker, A. S. and Sussman, N. : Regeneration of Liver Tissue Following Partial Hepatectomy in Parabolic Rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **76**, 683, 1951.
- 44) Winternitz, M. C. : Rous & Larimore : J. Exp. Med. **31**, 609, 1920. より引用

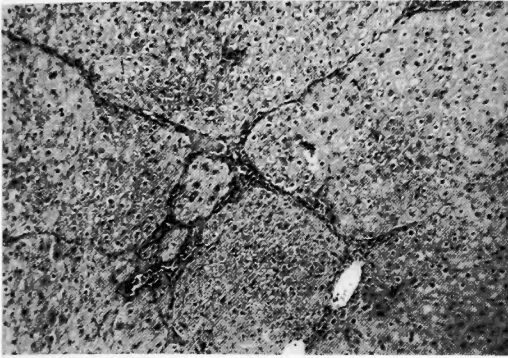


図1 四塩化炭素肝硬変ラッテNo.35の第6肝葉
術前 H.E.×100

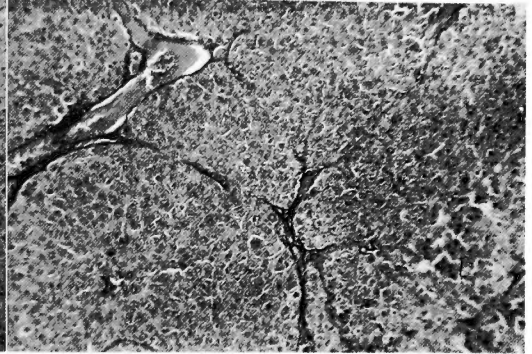


図2 四塩化炭素肝硬変No.46の1葉
術前 V.G.×100

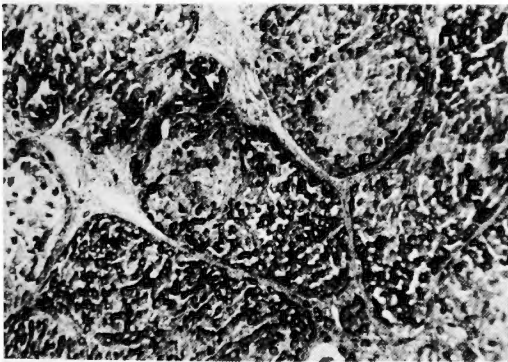


図3 四塩化炭素肝硬変No.39の6葉
術前 PAS×100

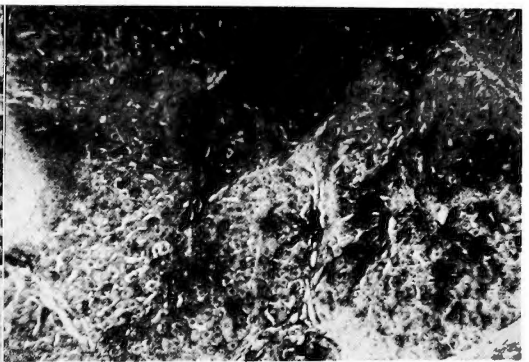


図4 四塩化炭素肝硬変No.39の6葉
術前 Al-Ph×100

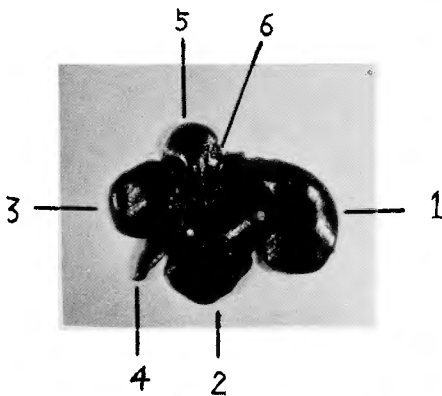


図5 ラッテ肝葉の呼称

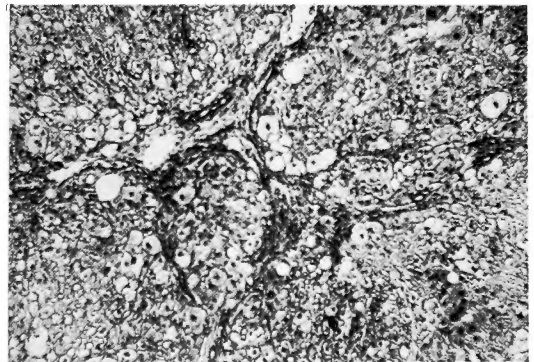


図6 開腹対照群No.28の1葉
術後1ヵ月で死亡 H.E.×100

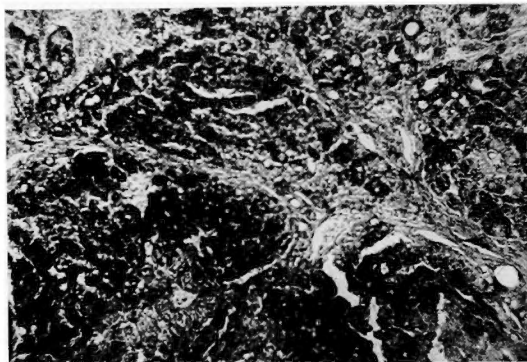


図7 開腹対照群 No.28の1葉
術後1ヵ月で死亡 SudanⅢ×100

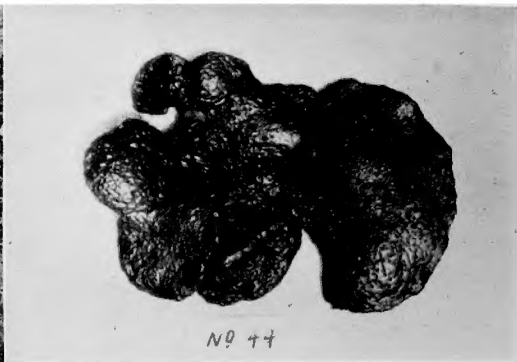


図8 開腹対照群 No.44
術後3ヵ月にて屠殺

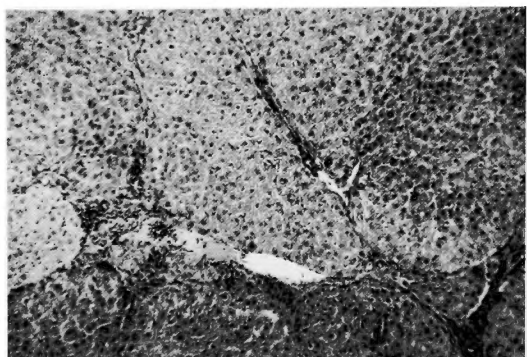


図9 開腹対照群 No.44の1葉
術後3ヵ月にて屠殺 H.E.×100



図10 門脈枝結紮群
No.120 (正常) 術後1ヵ月

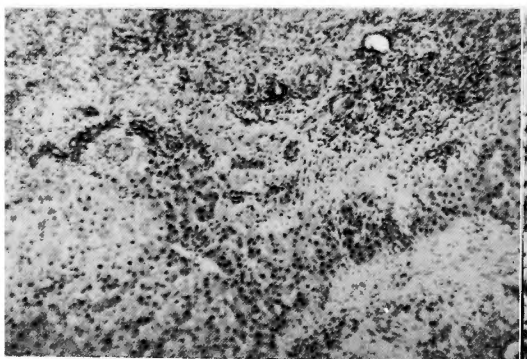


図11 門脈枝結紮群 (正常)
No.120の1葉 (結紮葉) 術後1ヵ月
H.E.×100



図12 門脈枝結紮群 (正常)
No.120の1葉 (結紮葉) 術後1ヵ月
H.E.×200

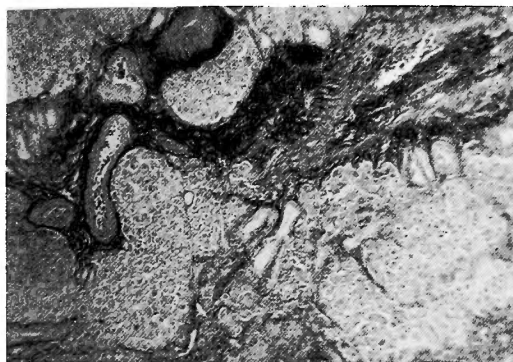


図13 門脈枝結紮群（正常）No.120の1葉
（結紮葉）術後1ヵ月 V.G.×100

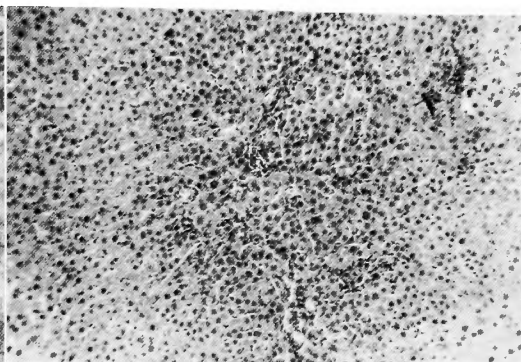


図14 門脈枝結紮群（正常）No.120の3葉
（非結紮葉）術後1ヵ月 H.E.×100

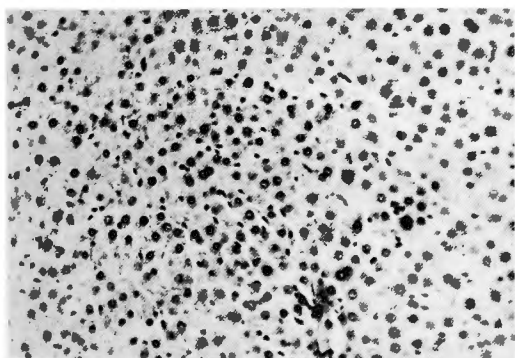


図15 門脈枝結紮群（正常）No.120の3葉
（非結紮葉）術後1ヵ月 H.E.×200

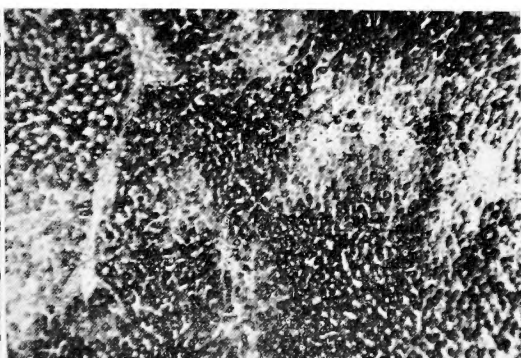


図16 門脈枝結紮群（正常）No.120の3葉
（非結紮葉）術後1ヵ月 PAS×100

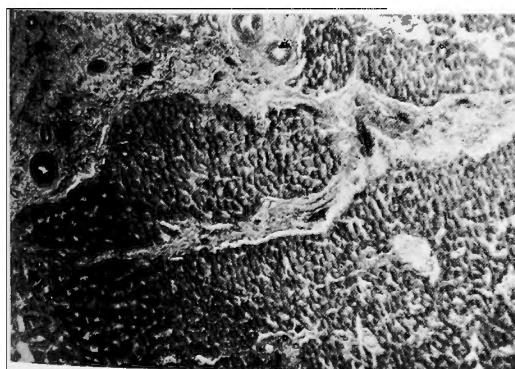


図17 門脈枝結紮群（正常）No.15の1葉
（結紮葉）術後6ヵ月 PAS×100

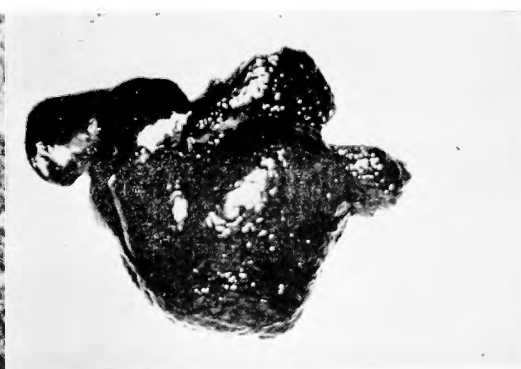


図18 門脈枝結紮群（肝硬変）No.35
術後1ヵ月

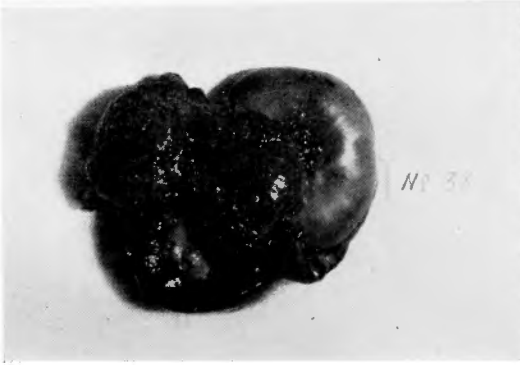


図19 門脈枝結紮群（肝硬変）No.38
術後4ヵ月

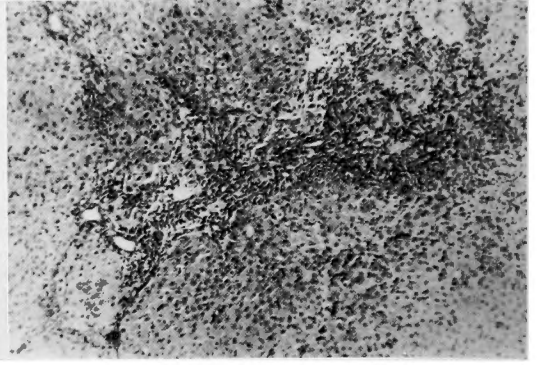


図20 門脈枝結紮群（肝硬変）No.35の1葉
（結紮葉）術後1ヵ月 H.E.×100

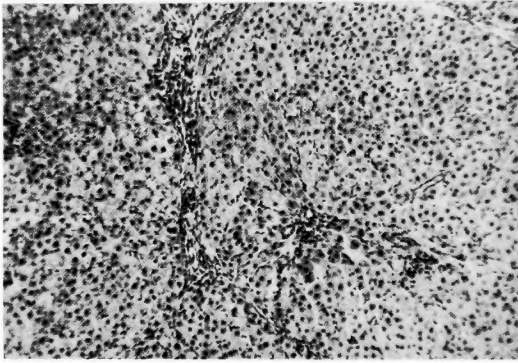


図21 門脈枝結紮群（肝硬変）No.35の3葉
（非結紮葉）術後1ヵ月 H.E.×100

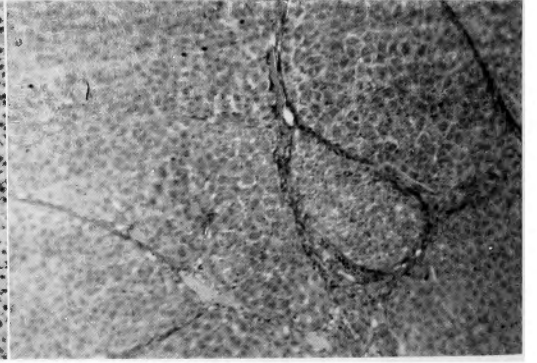


図22 門脈枝結紮群（肝硬変）No.35の6葉
術前 V.G.×100

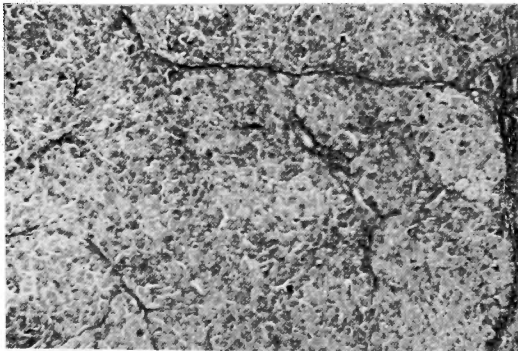


図23 門脈枝結紮群（肝硬変）No.36の3葉
（非結紮葉）術後3ヵ月 V.G.×100

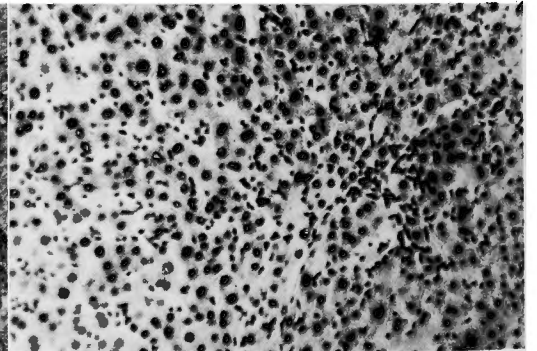


図24 門脈枝結紮群（肝硬変）No.35の3葉
（非結紮葉）術後1ヵ月 H.E.×100

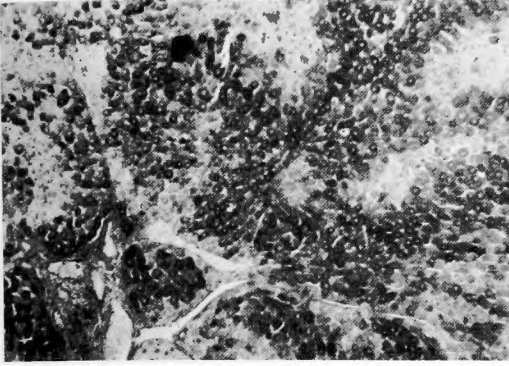


図25 門脈枝結紮群（肝硬変）No.36の3葉
（非結紮葉）術後2ヵ月 PAS×100

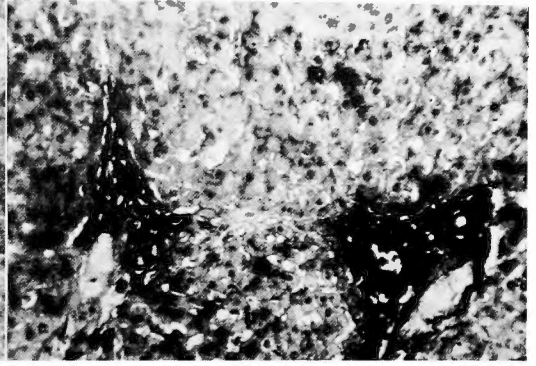


図26 門脈枝結紮群（肝硬変）No.36の3葉
（非結紮葉）Al-Ph×200

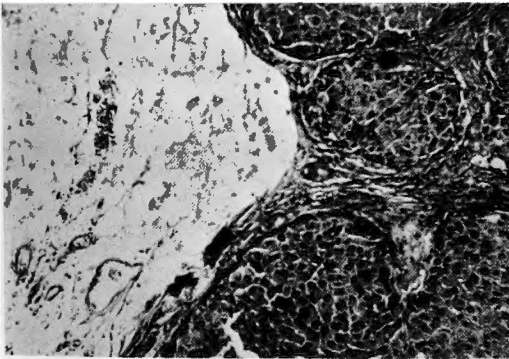


図27 門脈枝結紮群（肝硬変）No.38の1葉
（結紮葉）H.E.×100

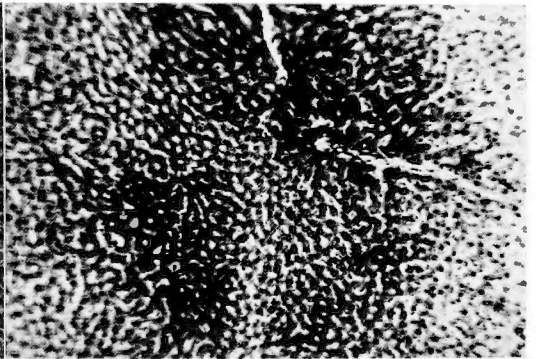


図28 輪胆管枝結紮群（正常）No.115の3葉
（非結紮葉）Al-Ph×100

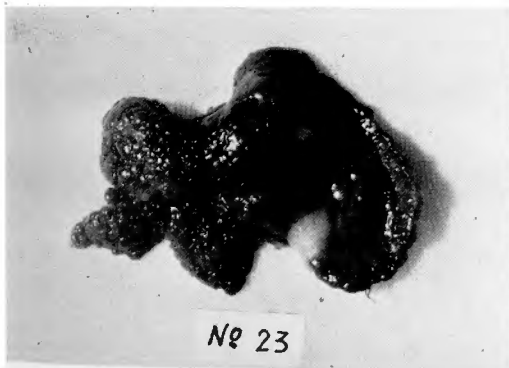


図29 輪胆管枝結紮群（肝硬変）No.23
術後4ヵ月

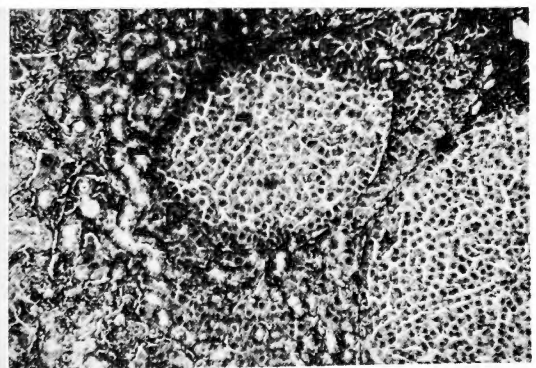


図30 輪胆管枝結紮群（肝硬変）No.23の1葉
（結紮葉）術後4ヵ月 H.E.×100

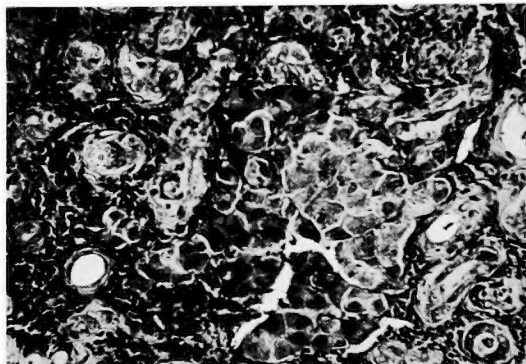


図31 輪胆管枝結紮群（肝硬変）No.23の1葉
（結紮葉）術後4ヵ月 H.E. × 400

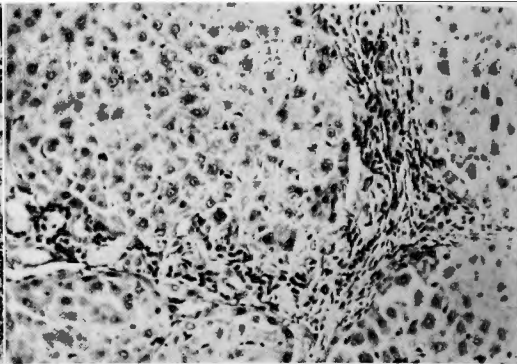


図32 輪胆管枝結紮群（肝硬変）No.23の3葉
（非結紮葉）H.E. × 200

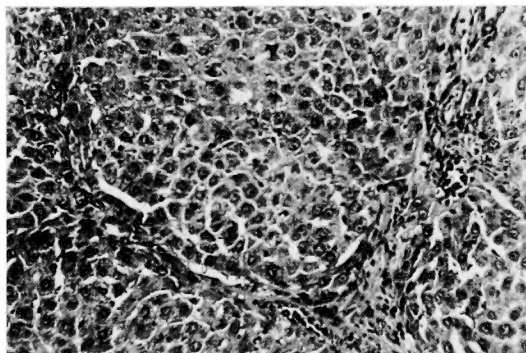


図33 輪胆管枝結紮群（肝硬変）No.23の3葉
（非結紮葉）H.E. × 200

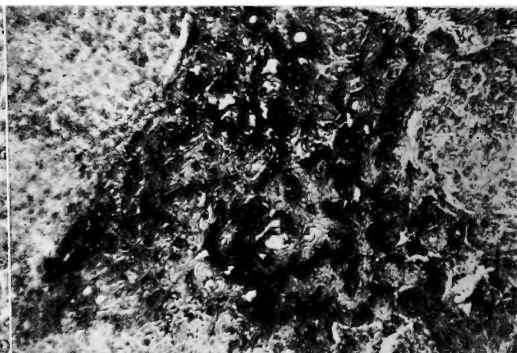


図34 輪胆管枝結紮群（肝硬変）No.23の1葉
（結紮葉）術後4ヵ月 Al-Ph × 100

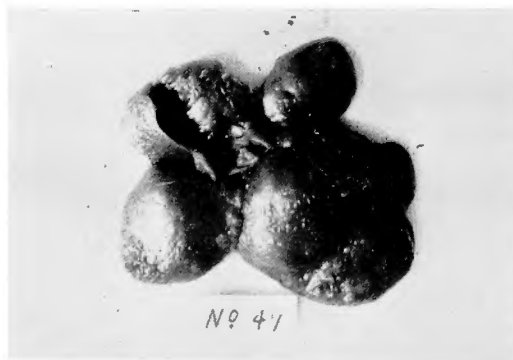


図35 31%肝切除群（肝硬変）No.47
術後3ヵ月

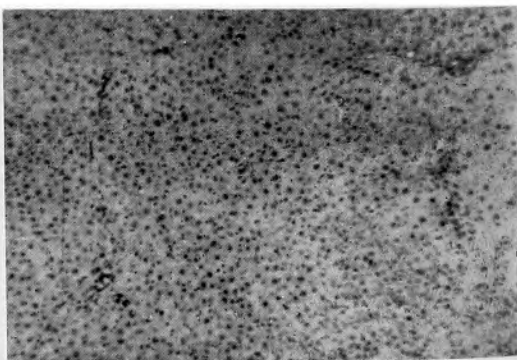


図36 31%肝切除群（肝硬変）No.46の1葉
術前 H.E. × 100

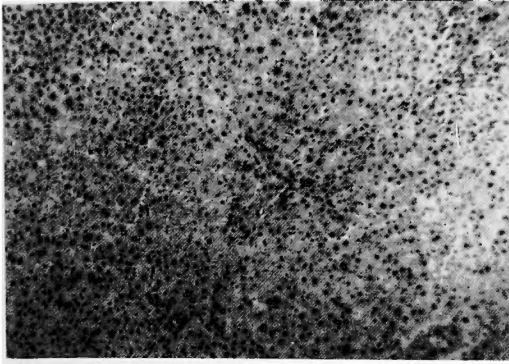


図37 31%肝切除群（肝硬変）No.46の2葉
（残存肝葉）H.E. × 100

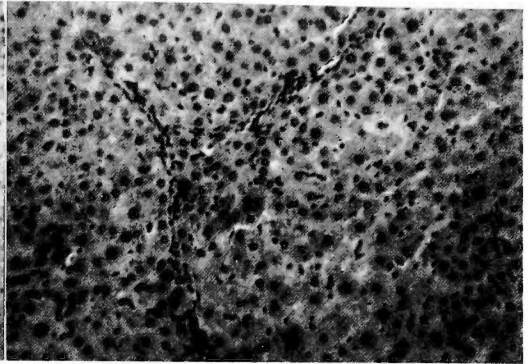


図38 31%肝切除群（肝硬変）No.46の2葉
（残存肝葉）H.E. × 200

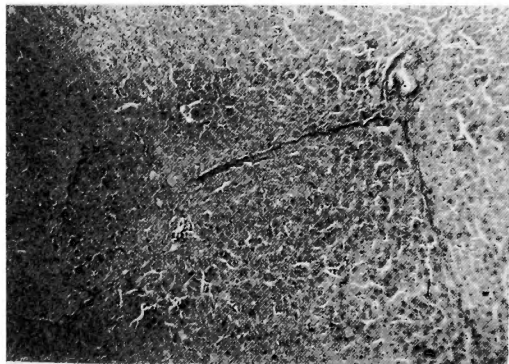


図39 31%肝部分切除群（肝硬変）No.46の2葉
（残存肝葉）V.G. × 100

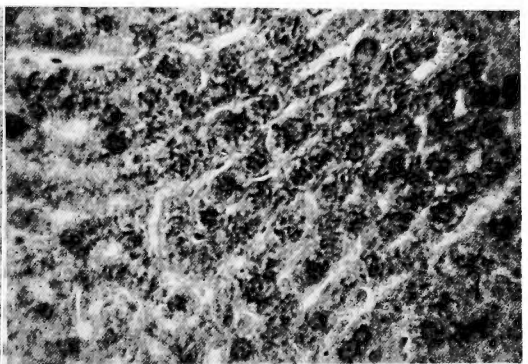


図40 31%肝切除群（肝硬変）No.51の2葉
（残存肝葉）術後2ヵ月
ピロニン・メチールグリーン×400

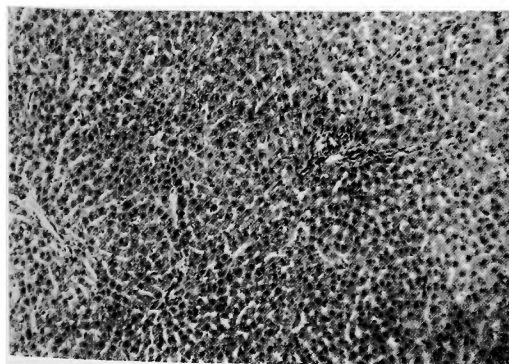


図41 31%肝切除群（肝硬変）No.20の2葉
（残存肝葉）術後4ヵ月 H.E. × 100



図42 63%肝切除群（肝硬変）No.50
術後4ヵ月

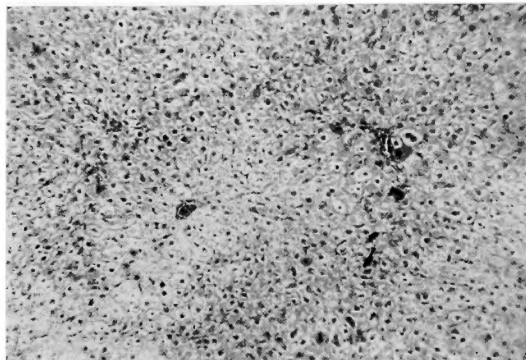


図43 63%肝切除群（肝硬変）No.50の2葉
術前 H.E.×100

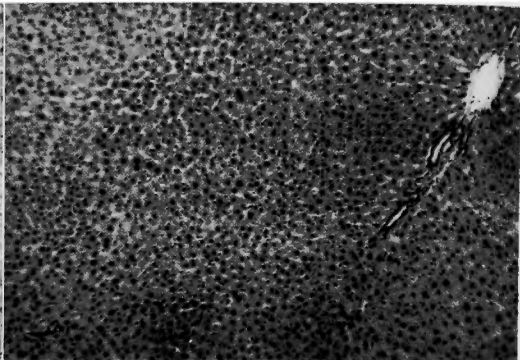


図44 63%肝切除群（肝硬変）No.50の3葉
（残存肝葉）術後4ヵ月 H.E.×100

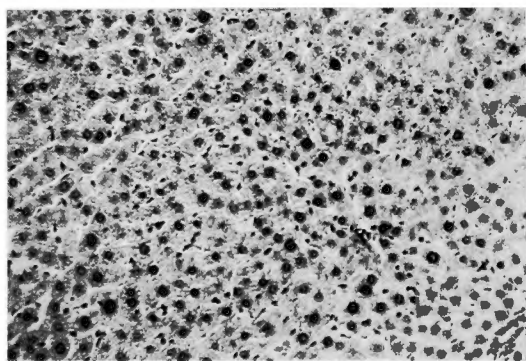


図45 63%肝部分切除群（肝硬変）No.50の3葉
（残存肝葉）術後4ヵ月 H.E.×200